

明 細 書

血管新生抑制薬

技術分野

- [0001] 本発明は、血管新生抑制薬に関し、詳細には、血管新生の関与する疾患又は病態、例えば、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生、加齢黄斑変性等の予防・治療薬に関する。

背景技術

- [0002] 血管新生(angiogenesis)とは、既存の血管から新たに血管が形成される現象のことを示し、生理的には創傷治癒や妊娠時の胎盤形成等において重要であることが知られている。その一方で、血管新生は疾患又は病態形成へ関与することも指摘されている(非特許文献1)。そのような疾患又は病態として、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移の他、特に眼科領域の疾患又は病態、例えば、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生、加齢黄斑変性等が知られている(非特許文献2)。

血管新生の機序として、VEGF(vascular endothelial growth factor)やFGF(fibroblast growth factor)-2などの因子により、血管内皮細胞が活性化され、続いてマトリクスメタロプロテアーゼ、ウロキナーゼ等のプロテアーゼによる血管の基底膜の消化、その後の細胞の増殖・遊走から再分化(管腔形成及び基底膜再生)と周皮細胞による血管壁の再構築に至る過程が知られている。

- [0003] このような背景から、近年、血管新生抑制を機作とする治療薬の開発が注目されており、VEGFの機能抑制を始めとして、種々の作用機作による血管新生阻害薬の研究が広く行われている(非特許文献2〜3)。しかし、未だ十分な成果をあげているとは言いがたく、血管新生抑制作用を有する新たな薬剤の開発が望まれている。

非特許文献1: Carmeliet P., Nature Med., 9(6), 653-660(2003)

非特許文献2: Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT, Curr. Opin. Ophthalmol., 12(4), 242-249(2001)

非特許文献3: Dredge K, Dalglish AG, Marriott JB, Curr. Opin. Investig. Drugs, 4(6), 667-674(2003)

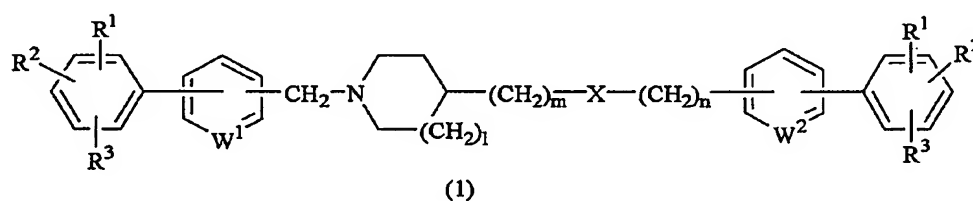
発明の開示

[0004] 従って、本発明は、新規な血管新生抑制薬、及びこれを用いた血管新生の関与する疾患又は病態、例えば、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生、加齢黄斑変性等の予防・治療薬を提供することを目的とする。

[0005] かかる実情に鑑み、本発明者らは培養細胞系を用いて血管新生に影響を及ぼす物質を探索した結果、全く意外にも後記一般式(1)で表される化合物群が、優れた血管新生抑制作用を有し、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生、加齢黄斑変性等の予防・治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明は、一般式(1)

[0007] [化1]



[0008] [式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立してN又はCHを示し；

Xは、O、 NR^4 、 $CONR^4$ 又は NR^4CO を示し；

R^4 は、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、血管新生に起因する疾患又は病態の処置方法を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする、必要とする患者の血管新生抑制方法を提供するものである。

[0009] また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血管新生抑制薬を提供するものである。

また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする、血管新生に起因する疾患又は病態の予防・治療薬を提供するものである。

[0010] また、本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、血管新生抑制薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、前記一般式(1)で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、血管新生に起因する疾患又は病態の予防・治療薬製造のための使用を提供するものである。

[0011] 本発明によれば、新規な血管新生抑制薬を提供でき、さらには血管新生の関与する疾患又は病態、例えば、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生、加齢黄斑変性等の予防・治療薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は各化合物添加時の血管新生状態を示す図である。

[図2]図2は各化合物の管腔面積(A)及び管腔長(B)に及ぼす効果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 本発明で使用する一般式(1)に示す化合物群は、国際公開番号WO03/02703

号公報に記載されているように優れた細胞接着阻害作用を有し、アレルギー疾患、自己免疫疾患及び慢性炎症性疾患への適用が開示されているが、血管新生抑制作用を有するか否かについては、何ら開示されていない。なお一般式(1)の製造方法や、一般式(1)を有効成分として含有する製剤の調製方法等、国際公開番号WO03/02703号公報記載の内容は、本明細書の一部としてここに引用する。

- [0014] 一般式(1)中、 $R^1 \sim R^3$ で示されるハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が含まれる。
- [0015] $R^1 \sim R^4$ で示されるアルキル基としては、 $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基が挙げられ、 $C_1 \sim C_8$ 直鎖又は分岐鎖アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等、 $C_3 \sim C_8$ 環状アルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等が挙げられる。このうち、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル等の $C_1 \sim C_6$ アルキル基が特に好ましい。
- [0016] $R^1 \sim R^3$ で示されるハロゲン置換アルキル基としては、1〜3個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_8$ アルキル基が挙げられ、このうちトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル等の1〜3個のハロゲン原子が置換した $C_1 \sim C_6$ アルキル基が特に好ましい。
- [0017] アルコキシ基としては $C_1 \sim C_8$ の直鎖、分岐鎖又は環状のアルコキシ基が挙げられ、 $C_1 \sim C_8$ 直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基としては、例えば、メキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルオキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ等が挙げられる。このうち、メキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ等の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基が特に好ましい。
- [0018] アルキルチオ基としては $C_1 \sim C_8$ アルキルチオ基が挙げられ、例えばメチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ等の $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基が好ま

しい。

- [0019] アルコキシカルボニル基としては C_1-C_6 -アルコキシカルボニル基が挙げられ、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の C_1-C_4 -アルコキシカルボニル基が好ましい。
- [0020] アルカノイル基としては、 C_1-C_6 -アルカノイル基が挙げられ、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_1-C_4 -アルカノイル基が好ましい。
- [0021] R^4 で示されるアルケニル基としては、 C_3-C_8 -アルケニル基が挙げられ、例えば2-プロペニル、3-ブテニル等の C_3-C_6 -アルケニル基が好ましい。アルキニル基としては、 C_3-C_8 -アルキニル基が挙げられ、例えば2-プロピニル、3-ブチニル等の C_3-C_6 -アルキニル基が好ましい。
- [0022] R^4 で示されるアリール基としては C_6-C_{14} -アリール基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、インデニル、インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル等が好ましい。
- [0023] R^4 で示されるヘテロアリール基としては窒素原子を1-4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基が挙げられ、例えばイミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が好ましい。 R^4 で示されるアララルキル基としては、 C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基が挙げられ、例えばベンジル、ナフチルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル等のフェニル C_1-C_6 -アルキル又はナフチル C_1-C_6 -アルキル基等が挙げられる。 R^4 で示されるヘテロアララルキル基としては、窒素原子を1-4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基が挙げられ、例えばイミダゾリル C_1-C_6 -アルキル基、ピリジル C_1-C_6 -アルキル基、ピリミジニル C_1-C_6 -アルキル基等が挙げられる。
- [0024] これらのアリール基、ヘテロアリール基、アララルキル基、又はヘテロアララルキル基に置換し得る基としては、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1-3個の基又は原子が挙げられる。ここでアルキル基、アルコキシ基及びアルキルチオ基としては、前記 R^1-R^3 で説明したものと同一ものが挙げられる。アル

キルスルフィニル基及びアルキルスルホニル基のアルキル基としては、 C_1-C_3 -アルキル基、特にメチル基、エチル基、*n*-プロピル基及びイソプロピル基が挙げられる。ハロゲン置換アルコキシ基としては、1〜3個のハロゲン原子が置換した C_1-C_8 -アルコキシ基、特に、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等、1〜3個のハロゲン原子が置換した C_1-C_4 -アルコキシ基が好ましい。アルキレンジオキシ基としては、 C_1-C_3 -アルキレンジオキシ基、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基が挙げられる。

[0025] Xとしては NR^4 が好ましく、さらに R^4 が、 C_1-C_8 -アルキル基、置換又は非置換 C_6-C_{14} -アリール基、1〜4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換ヘテロアリール基、置換又は非置換の C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、あるいは1〜4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基である場合が好ましい。

[0026] R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれフェニル基の3、4及び5位に結合しているのが好ましい。このとき、 R^1 及び R^3 （すなわち、フェニル基上の3位及び5位）は、アルコキシ基又はハロゲン原子が特に好ましい。また、 R^2 （すなわち、フェニル基上の4位）は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基が好ましい。

[0027] l は0又は1を示すが、1がより好ましい。

W^1 はNが好ましい。また W^2 はNが好ましい。

[0028] 式(1)の化合物のうち、Xが NR^4 であり、 R^4 が C_1-C_8 -アルキル基、置換又は非置換 C_6-C_{14} -アリール基、1〜4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換のヘテロアリール基、置換又は非置換の C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、あるいは1〜4個の窒素原子を含む5又は6員環の置換又は非置換ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基である化合物が好ましい。さらに、 R^4 は、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1又は2個の基又は原子が置換していてもよいフェニル又はピリジル基、あるいは C_1-C_8 -アルキル基が特に好ましい。

- [0029] さらにまた、より具体的には、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩が最も好ましい。
- [0030] 前記化合物(1)の塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩のような有機酸の酸付加塩などを挙げることができる。
- [0031] また、前記化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。
- [0032] これらの化合物(1)は、後記実施例に示すように血管新生を強く抑制する作用を有し、ヒトを含む哺乳類における血管新生に起因する疾患又は病態、例えば、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生、加齢黄斑変性等の予防・治療薬として有用である。
- [0033] 本発明の医薬は、前記化合物(1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与又は、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤などによる非経口投与が挙げられる。これらの投与形態に適した組成物は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。かかる担体としては、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、香料、被膜剤、希釈剤等を適宜組み合わせることができる。
- [0034] 本発明の医薬の投与量は患者の年齢、性別、体重、症状、投与形態及び投与回

数等によって異なるが、通常は成人に対して前記化合物(1)として1日0.01〜100mg、好ましくは0.1〜100mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

実施例

[0035] 以下に、実施例を挙げてこの発明を更に具体的に説明するが、この発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0036] 合成例1

4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・クエン酸塩の合成:

国際公開番号WO03/02703号公報記載の実施例13(4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩)に従って合成し、得られた遊離塩基をクエン酸塩とすることにより、標記化合物を白色〜淡黄色粉末として得た。

[0037] 分解点:126-129°C

NMR:(400MHz, DMSO-d₆) δ:1.66-1.75(m, 2H), 1.84(d, 2H, J=10.7Hz), 2.30(t, 2H, J=11.5Hz), 2.68(dd, 4H, J=3.7Hz, 15.4Hz), 2.98(d, 2H, J=11.2Hz), 3.50-3.55(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.84(s, 6H), 3.86(s, 6H), 4.46(s, 2H), 6.76(d, 2H, J=9.0Hz), 6.85(s, 2H), 6.86(d, 2H, J=8.8Hz), 7.83(d, 1H, J=4.9Hz), 7.35(s, 2H), 7.83(s, 2H), 8.42(s, 1H), 8.57(d, 1H, J=4.9Hz), 8.68(d, 1H, J=2.2Hz)

[0038] 実施例1(培養細胞を用いた血管新生抑制作用の検討)

インビトロにおける血管新生モデルとして、血管内皮細胞と線維芽細胞を共培養することによって誘導される管腔形成を評価するモデルが報告されている(Bishop E T, Bell GT, Bloor S, Broom IJ, Hendry NFK, Wheatley DN, Angiogenesis, 3, 335-344(1999))。この系を用いて化合物の血管新生に対する効果を

検討した。

[0039] 1) 使用した化合物

以下の検討には、前記合成例1で得られた化合物(以下、化合物1と表記する)の他、国際公開番号WO03/02703号公報に記載されている以下の化合物、すなわち当該公報中の実施例10(4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン・3塩酸塩、以下化合物2と表記する)を、記載された方法に従って合成して用いた。

[0040] 2) 化合物の溶液調製

化合物1及び2をdimethylsulfoxide(DMSO)に溶解し、各化合物の3、1、0.3、0.1mmol/L溶液を調製した。調製した各濃度(0.1〜3mmol/L)の各化合物(1及び2)のDMSO溶液、またはDMSO(化合物非添加群として)を、10ng/mLのVEGF-A(クラボウ社製)を添加した血管新生専用培地(クラボウ社製)を用いて1000倍に希釈し、0(化合物非添加群)、0.1、0.3、1、3 μ mol/Lの各化合物(1及び2)の溶液を、それぞれ調製した。また、陰性対照としてVEGF-Aを加えていないDMSO添加血管新生専用培地を調製した。

[0041] 3) 各化合物の血管新生抑制作用の検討

A. 試験方法

化合物のインビトロ血管新生に対する効果をクラボウ社製「血管新生キット」を用いて、そのプロトコールに書かれた手順に従って評価した。細胞を入手後、2〜3日毎に培地交換し、11日目に抗CD31抗体による免疫染色を行ない、形成された微小血管様構造を顕微鏡下で観察、写真撮影した。得られた画像データを画像処理定量化ソフトウェア(クラボウ)を用いて解析することにより血管新生阻害活性を測定した。

[0042] B. 結果

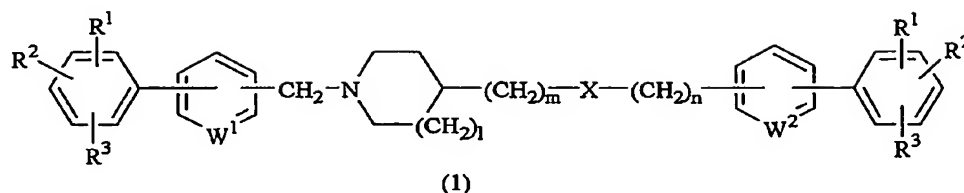
図1に血管新生に対する各化合物の効果を検討した顕微鏡画像を示す。図2は各画像データを基に管腔面積(A)及び管腔長(B)を定量化してグラフ化したものである。各群5視野を撮影し、それぞれを定量化して、その平均値 \pm 標準誤差を求めた。図1及び図2に示すように、化合物1及び2は、0.3 μ mol/L以上の濃度において

血管新生を阻害することが明らかとなった。

請求の範囲

[1] 一般式(1)

[化1]



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 NR^4 、 $CONR^4$ 又は NR^4CO を示し；

R^4 は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする血管新生抑制薬。

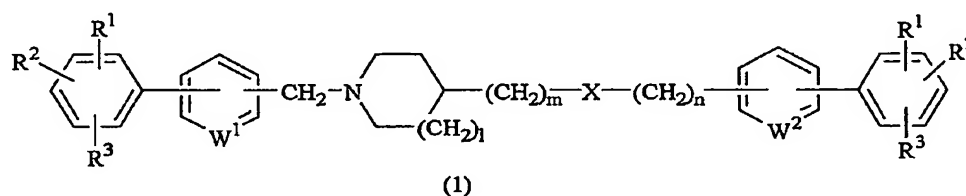
- [2] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基、ハロゲン置換 C_1-C_8 -アルキル基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルコキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシル基、 C_1-C_6 -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項1記載の血管新生抑制薬。

- [3] R^4 が、それぞれ、水素原子、 C_1-C_8 -アルキル基、 C_3-C_8 -アルケニル基、 C_3-C_8 -アルキニル基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基を有する C_1-C_6 -アル

キル基である請求項1記載の血管新生抑制薬。

- [4] R^4 におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1〜3個である請求項3記載の血管新生抑制薬。
- [5] 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項1記載の血管新生抑制薬。
- [6] 一般式(1)

[化2]



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

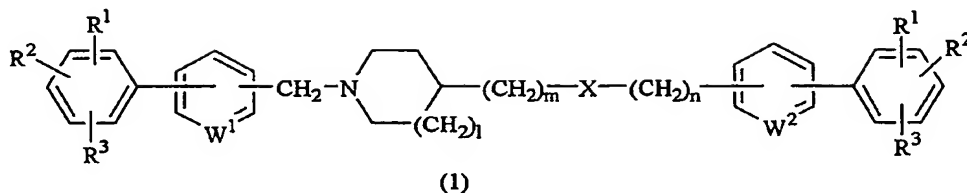
Xは、O、 NR^4 、 $CONR^4$ 又は NR^4CO を示し；

R^4 は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分とする血管新生に起因する疾患又は病態の予防、治療薬。

- [7] R^1 , R^2 及び R^3 が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基、ハロゲン置換 C_1-C_8 -アルキル基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルコキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 C_1-C_6 -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項6記載の予防、治療薬。
- [8] R^4 が、それぞれ、水素原子、 C_1-C_8 -アルキル基、 C_3-C_8 -アルケニル基、 C_3-C_8 -アルキニル基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1-4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1-4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基である請求項6記載の予防、治療薬。
- [9] R^4 におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1-3個である請求項8記載の予防、治療薬。
- [10] 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項6記載の予防、治療薬。
- [11] 血管新生に起因する疾患又は病態が、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生又は加齢黄斑変性である請求項6記載の予防、治療薬。
- [12] 一般式(1)
[化3]



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 NR^4 、 $CONR^4$ 又は NR^4CO を示し；

R^4 は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、血管新生抑制薬製造のための使用。

[13] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基、ハロゲン置換 C_1-C_8 -アルキル基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルコキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシル基、 C_1-C_6 -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項12記載の使用。

[14] R^4 が、それぞれ、水素原子、 C_1-C_8 -アルキル基、 C_3-C_8 -アルケニル基、 C_3-C_8 -アルキニル基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基を有する C_1-C_6 -アルキル基である請求項12記載の使用。

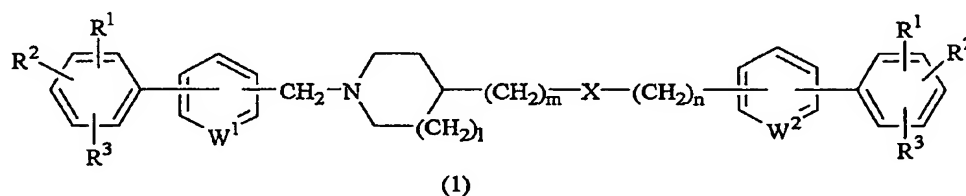
[15] R^4 におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチ

オ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1〜3個である請求項14記載の使用。

- [16] 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項12記載の使用。

- [17] 一般式(1)

[化4]



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立して N 、又は CH を示し:

Xは、O、NR⁴、CONR⁴又はNR⁴COを示し:

R⁴は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラールキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラールキル基を示し；

1、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、血管新生に起因する疾患又は病態の予防、治療薬製造のための使用。

- [18] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基、ハロゲン置換 C_1-C_8 -アルキル基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルコキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 C_1-C_6 -アルキ

(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 NR^4 、 $CONR^4$ 又は NR^4CO を示し；

R^4 は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラルキル基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラルキル基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することとを特徴とする必要とする患者の血管新生抑制方法。

[24] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基、ハロゲン置換 C_1-C_8 -アルキル基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルコキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシル基、 C_1-C_6 -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項23記載の方法。

[25] R^4 が、それぞれ、水素原子、 C_1-C_8 -アルキル基、 C_3-C_8 -アルケニル基、 C_3-C_8 -アルキニル基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール基、置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基を有する C_1-C_6 -アルキル基である請求項23記載の方法。

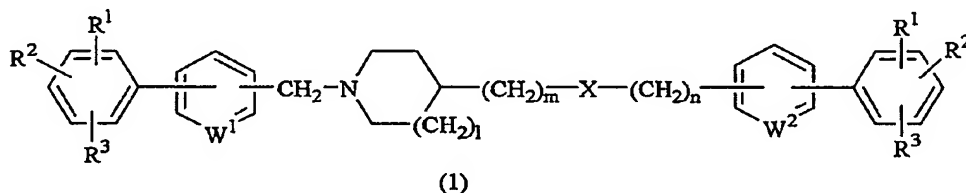
[26] R^4 におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1〜3個である請求項25記載の方法。

[27] 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4

—イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項23記載の方法。

[28] 一般式(1)

[化6]



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロゲン置換アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基又はアルカノイル基を示し；

W^1 及び W^2 は、それぞれ独立してN、又はCHを示し；

Xは、O、 NR^4 、 $CONR^4$ 又は NR^4CO を示し；

R^4 は、それぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換若しくは無置換アリール基、置換若しくは無置換ヘテロアリール基、置換若しくは無置換アラール基、又は置換若しくは無置換ヘテロアラール基を示し；

l、m及びnはそれぞれ0又は1の数を示す)

で表される環状アミン化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することとを特徴とする血管新生に起因する疾患又は病態の処置方法。

[29] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基、ハロゲン置換 C_1-C_8 -アルキル基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルコキシ基、 C_1-C_8 -アルキル基を有するアルキルチオ基、カルボキシ基、 C_1-C_6 -アルキル基を有するアルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 -アルキル基を有するアルカノイル基である請求項28記載の方法。

[30] R^4 が、それぞれ、水素原子、 C_1-C_8 -アルキル基、 C_3-C_8 -アルケニル基、 C_3-C_8 -アルキニル基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール基、置換若しくは無置換であ

って窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール基、置換若しくは無置換 C_6-C_{14} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、又は置換若しくは無置換であって窒素原子を1〜4個含む5又は6員環からなるヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基である請求項28記載の方法。

- [31] R^4 におけるアリール基、アラルキル基のアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロアラルキル基のヘテロアリール基の置換基が、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、アセチルアミノ基、トリフルオロメチル基及びアルキレンジオキシ基から選ばれる1〜3個である請求項30記載の方法。
- [32] 有効成分が4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン、4-[N-(4-メトキシフェニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミノ]-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペリジン又はそれらの塩である請求項28記載の方法。
- [33] 血管新生に起因する疾患又は病態が、悪性固形腫瘍の増殖・再発・転移、角膜血管新生、翼状片、結膜炎、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性網膜症、網膜中心静脈閉塞、糖尿病網膜症、網膜血管新生又は加齢黄斑変性である請求項28記載の方法。

[図1]

陽性対照
+VEGF-A
(10ng/mL)



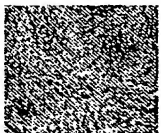
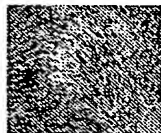
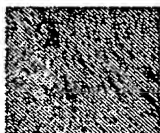
VEGF-A + 化合物1

0.1 μ M

0.3 μ M

1 μ M

3 μ M



VEGF-A + 化合物2

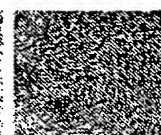
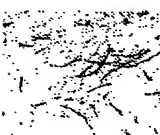
陰性対照

0.1 μ M

0.3 μ M

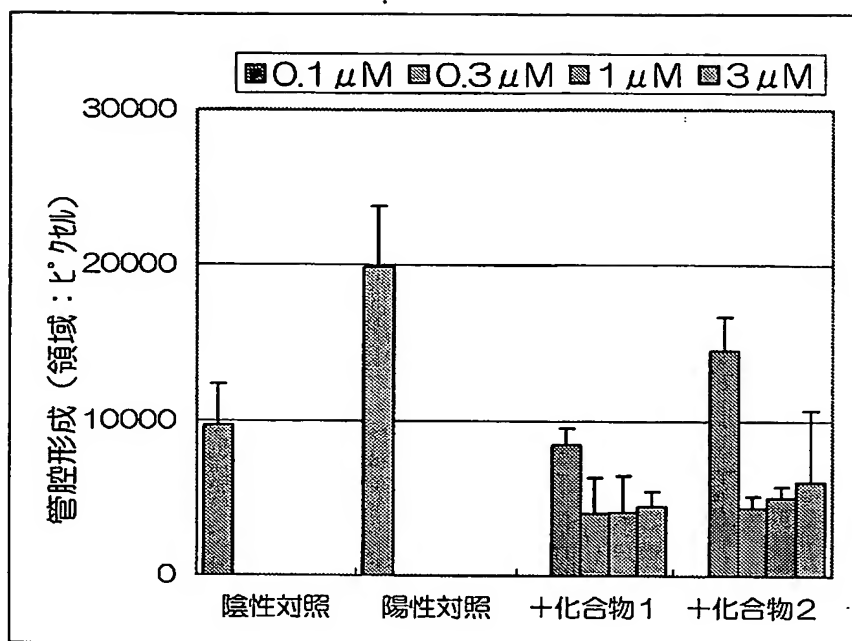
1 μ M

3 μ M

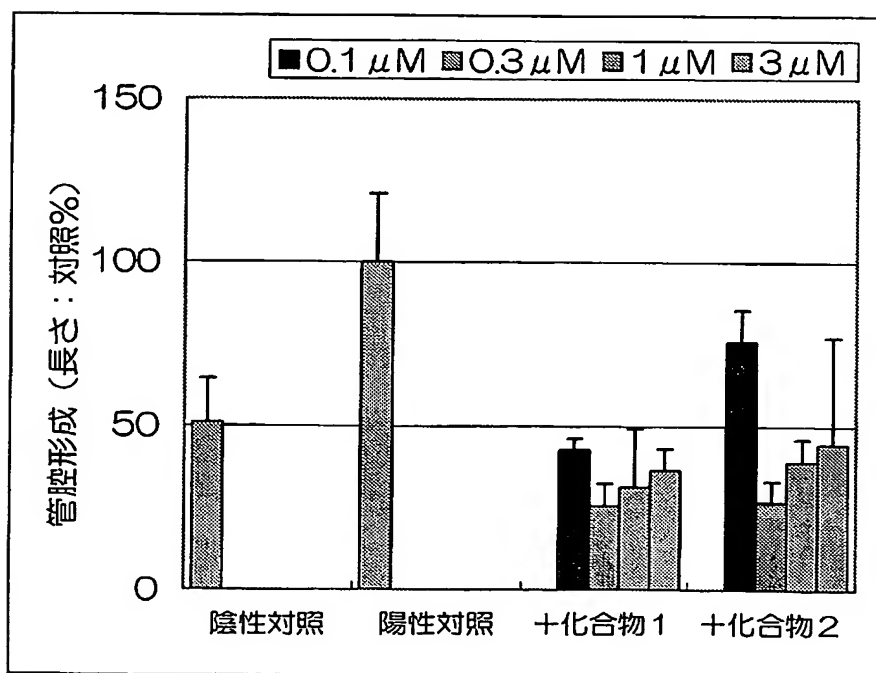


[図2]

(A)



(B)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/444, A61P35/00, 27/02, 27/06, 3/10//C07D401/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/444, A61P35/00, 27/02, 27/06, 3/10//C07D401/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/20703 A1 (Kowa Co., Ltd.), 13 March, 2003 (13.03.03), Full text & US 6395753 B1	1-22
A	WO 03/02535 A1 (Kowa Co., Ltd.), 09 January, 2003 (09.01.03), Full text & EP 1403249 A1	1-22
A	WO 03/02540 A1 (Kowa Co., Ltd.), 09 January, 2003 (09.01.03), Full text & EP 140515 A1	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 October, 2004 (29.10.04)

Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014956

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/02554 A1 (Kowa Co., Ltd.), 09 January, 2003 (09.01.03), Full text & EP 1400521 A1	1-22
P,X	WO 03/86397 A1 (Kowa Co., Ltd.), 23 October, 2003 (23.10.03), Claims 1 to 60 (Family: none)	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014956

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 23-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 23 to 33 are relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/444, A61P35/00, 27/02, 27/06, 3/10//C07D401/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/444, A61P35/00, 27/02, 27/06, 3/10//C07D401/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/20703 A1 (興和株式会社) 2003. 03. 13, 全文 & US 6395753 B1	1-22
A	WO 03/02535 A1 (興和株式会社) 2003. 01. 09, 全文 & EP 1403249 A1	1-22
A	WO 03/02540 A1 (興和株式会社) 2003. 01. 09, 全文 & EP 140515 A1	1-22
A	WO 03/02554 A1 (興和株式会社)	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 10. 2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 C

3 2 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	2003. 01. 09, 全文 & EP 1400521 A1 WO 03/86397 A1 (興和株式会社) 2003. 10. 23, 請求項 1 - 6 0 (ファミリーなし)	1-22

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 23-33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲23-33は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。